

# Auf der Suche nach Therapiemöglichkeiten der Alzheimerschen Erkrankung

Autor(en): **Chan-Palay, V.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Intercura : eine Publikation des Geriatriischen Dienstes, des Stadtärztlichen Dienstes und der Psychiatrisch-Psychologischen Poliklinik der Stadt Zürich**

Band (Jahr): - **(1989-1990)**

Heft 26

PDF erstellt am: **09.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-790188>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

---

## **Auf der Suche nach Therapiemöglichkeiten der Alzheimerschen Erkrankung**

---

**\* Prof. Dr. med. Dr. V. Chan-Palay,  
Neurologische Klinik Universitätsspital Zürich**

Die Überalterung der Bevölkerung mit starker Zunahme der über 65-jährigen ist in allen westlichen Industrieländern erkennbar. Da ein hohes Alter der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz ist, nimmt auch die Zahl der Demenzkranken ständig zu, zumal andere Faktoren, die dementielle Entwicklungen begünstigen (genetische Veranlagung, Drogenmissbrauch und anderes), im Hintergrund stehen. Man bezeichnet die Entwicklungen im höheren oder auch schon mittlerem Alter, die mit charakteristischen morphologischen Veränderungen des Gehirnes einhergehen, nach ihrem Erstbeschreiber Alzheimer'sche Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine zunehmende Merkschwäche mit im Endzustand völliger Desorientiertheit und einer progressiven Einschränkung der kognitiven Funktionen, inklusive der Sprache, bis zur völligen Kommunikationsunfähigkeit. Das Korrelat der dementiellen Entwicklung ist der Verlust oder eine Funktionsstörung von Nervenzellen in der Hirnrinde, dem Hippocampus im Schläfenlappen und dem Meynertschen Kern, einem zentral gelegenen Areal innerhalb des Gehirns. Ferner sind auch die katecholaminergen Kerne des Hirnstammes, d.h. Anhäufungen von Nervenzellen mit spezifischen Überträgersubstanzen verändert. Überträger- oder Transmitterstoffe sind bestimmte Moleküle, die die

---

**\* Prof. Dr. med. V. Chan-Palay, Leiterin des Neurotransmitter-Demenz-Forschungsprogramms an der Abteilung für Neurologie des Universitätsspitals Zürich dankt allen beteiligten Organisationen und Personen herzlich für ihre Bereitschaft zur Mitwirkung an der vorliegenden Studie. Besonderer Dank gilt dem Forschungsteam der Neurologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich.**

**Frau Chan-Palay erhielt den Doktor der Naturwissenschaften der Tufts University Medical School und den Doktor der Medizin der Harvard Medical School in Boston, USA. Sie war in der Neurologie des Massachusetts General Hospital und des National Queen Square Hospital (London) tätig und führte von 1970-1986 ein neurohistochemisches Labor an der Harvard Medical School mit Lehraufträgen an der Harvard Medical School und am Massachusetts Institute of Technology.**

Übertragung von Signalen von Nervenzelle zu Nervenzelle ermöglichen. Bei der Alzheimerschen Erkrankung scheint der Stoffwechsel bestimmter Zellsysteme in diesen Strukturen gestört und die Synthese von Transmittersubstanzen durch Anhäufung fehlerhafter Proteine nicht mehr möglich zu sein. Die Ursache dieser Störung ist im Einzelnen noch unbekannt, eine Therapie bis heute deshalb nicht möglich.

Wir haben daher in Zürich eine Demenz-Studie in Form eines interdisziplinären Langzeit-Programmes begonnen, um den klinischen Verlauf einer Gruppe von Patienten mit Demenz gegenüber einer altersentsprechenden Kontrollgruppe zu verfolgen und die Gehirne nach dem Tode neuropathologisch und immunhistochemisch zu untersuchen. Die Patienten wurden nach klinischer Symptomatik und neurologischem Befund ausgewählt. Ihr Alter lag überwiegend zwischen 70 und 100 Jahren, wobei Frauen entsprechend ihrer höheren Lebenserwartung zahlenmässig überwiegen. Die Untersuchungsgruppen wurden aufgeteilt (1) in senile Demenzen vom Alzheimer-Typ (SDAT); (2) in Parkinsonsche Erkrankungen ohne Demenz (P); (3) in Parkinsonsche Erkrankungen mit Demenz (P+D); (4) in parkinsonähnliche Erkrankungen mit Demenz, die durch die übliche Parkinsontherapie nicht kontrolliert werden konnten; (5) in altersentsprechende Kontrollen und schliesslich (6) in junge Kontrollen zwischen 40 und 60 Jahren.

Die Patienten dieser Gruppen wurden während der gesamten Hospitalisationsdauer einem genauen Untersuchungsprotokoll unterzogen. Sie wurden alle 6 Monate psychometrisch kontrolliert, wobei das Gedächtnis, die Aktivität im täglichen Leben, die allgemeine Hirnleistung, die Stimmung geprüft und eine komplette neurologische Untersuchung durchgeführt wurde. Dieser klinische Teil wurde von den Ärzten des Stadtärztlichen Dienstes (Chefarzt: Dr. A. Wettstein) betreut. Nach dem Tode wurde mit möglichst kurzer Latenz zur Vermeidung autolytischer Veränderungen eine Autopsie durchgeführt und in der neuropathologischen Abteilung des Universitätsspitals Zürich (Dr. W. Lang) eine komplette makroskopische und mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Parallel dazu wurden Transmitteruntersuchungen mit immunhistochemischen Techniken und quantitativer Autoradiographie im Bereich des Nucleus basalis Meynert, des Locus coeruleus, einem Kern des Mittelhirnes, und des Hippocampus durchgeführt.



# Hykopa

Ihr Spezialist für die Bereiche

***Hygiene – Pflege – Reinigung – Tisch***

Lieferant aller Tela-Produkte

Mollena-Tupfer aus Zellstoffwatte

# Hykopa

---

Hykopa AG, 4710 Balsthal,  
Telefon 062 / 71 55 56

## **A. Nucleus Basalis Meynert: Interaktionen zwischen Galanin und Acetylcholin**

Man weiss seit mehr als zehn Jahren, dass das Ausmass des Ausfalls cholinergere Zellen im Meynertschen Kern bei der Alzheimer Erkrankung mit der Demenz korreliert ist. Je stärker der Zellschwund, desto ausgeprägter ist die Demenz. Dies hat zu Therapieversuchen durch Substitution des Acetylcholins oder durch Zufuhr von cholinergen Synergisten geführt, die bisher alle erfolglos blieben. Wir konnten kürzlich zeigen, dass der Meynertsche Kern auch Zellen mit verschiedenen Peptiden, vor allem Galanin, enthält. Galanin wirkt in anderen Geweben, z.B. in der glatten Muskulatur als Acetylcholin-Antagonist, d.h. als Hemmstoff. Beim Morbus Alzheimer fand sich überraschenderweise parallel zum Untergang der cholinergen Zellen eine Hypertrophie der galaninergen Axone mit Überinnervation der noch verbliebenen cholinergen Neurone. Nimmt man an, dass auch im ZNS Galanin die cholinerge Übertragung negativ beeinflusst, d.h. hemmt, und so wird das Versagen der cholinergen Therapie verständlich. Denn unter dieser Annahme ist aufgrund unserer Befunde eine dominante Galaninhemmung der wenigen noch existierenden cholinergen Zellen zu erwarten, gegen die sich die Substitution von Acetylcholin nicht durchsetzen kann. Wir haben daher vorgeschlagen, nach Substanzen zu suchen, die den inhibitorischen Effekt des Galanins blockieren. Das kann durch eine Begrenzung der Galaninproduktion, durch eine Beschränkung der Freisetzungsmechanismen, durch reversible oder irreversible Galanin-Antagonisten oder auch durch kleine Moleküle, die die Galaninrezeptoren besetzen, geschehen. Nach solchen Substanzen wird gesucht. Liegen sie erst vor, und ist die Hypothese richtig, dann ist die Alzheimersche Erkrankung natürlich noch immer nicht zu heilen. Es sollte sich dann aber die Auswirkung des cholinergen Defizites über längere Zeit kompensieren und die Manifestation der Demenz zeitlich verzögern lassen.

Bei der Gruppe von Parkinsonkranken mit Demenz fanden sich im Nucleus Meynert die gleichen Befunde wie bei der Alzheimerschen Erkrankung, bei Parkinsonerkrankung ohne Demenz war der Meynertsche Kern dagegen nicht auffällig verändert. Bei parkinsonoiden Erkrankungen mit Demenz dagegen war der Meynertsche Kern wieder stark betroffen, während bei diesen Patienten die Hirnrinde pathologisch anatomisch nicht wesentlich verändert war.



## **B. Das Katecholaminsystem im Locus coeruleus**

Die detaillierte qualitative und quantitative Untersuchung der Morphologie und Verteilung noradrenerger (NA) Neurone im menschlichen Locus coeruleus bei der SDAT und der Parkinsonschen Erkrankung ergab nach Darstellung der Noradrenalin produzierenden Neurone mit Hilfe von Antikörpern gegen Tyrosinhydroxylase (TH), einem Enzym, das für die Noradrenalinsynthese wichtig ist deutliche quantitative Unterschiede. Einzelne Neurone und der gesamte Locus coeruleus wurden mit Hilfe eines computergestützten Morphometriesystems untersucht und rekonstruiert. Dabei wurden die Zellzahl und die Morphologie der Zellen beurteilt und der gesamte Kern 3-dimensional reproduziert. Abhängig von der Schwere der Erkrankung fanden sich auch im Locus coeruleus bei SDAT eine Reduktion der Gesamtzellzahl von über 80% und eine Schrumpfung der rostrocaudalen Ausdehnung des Kernes von 15 auf 13 mm. Bei Parkinsonpatienten mit und ohne Demenz war der Zellausfall ausgeprägter als bei den Alzheimerpatienten und betrug bis zu 95%. Entsprechend war auch die durchschnittliche rostrocaudale Länge des Locus coeruleus stärker verkürzt (bis 12,5 mm) als beim SDAT. Wir können daher aufgrund der morphologischen Veränderungen der TH-immunreaktiven Neurone im Locus coeruleus, Kontrollen, Alzheimer und Parkinsonpatienten diagnostisch unterscheiden.

## **C. Der Hippocampus: Peptide und Gedächtnisstörungen**

Der Hippocampus ist eine für die Gedächtnisbildung wichtige Struktur. Es ist bekannt, dass er bei der Überführung von Informationen ins Langzeitgedächtnis eine Rolle spielt. Sofern wir bisher feststellen konnten, sind die Gedächtnisstörungen beim M. Alzheimer und M. Parkinson unterschiedlich. Der Alzheimerkranke zeigt im fortgeschrittenen Stadium einen globalen Zerfall der Gedächtnisfunktionen, während beim Parkinsonkranken ein Recall von Gedächtnisinhalten bei externer Anregung in der Regel noch möglich ist. Die Aufklärung von chemischen Veränderungen im Hippocampus können daher möglicherweise Rückschlüsse auf die Grundmechanismen der dementiellen Gedächtnisstörungen erlauben.

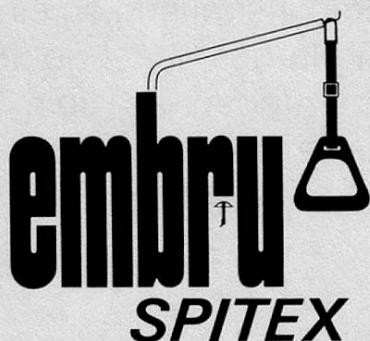
Wir untersuchen daher in diesem Zusammenhang:

- (a) Peptidinteraktionen, d.h. die demenzgebundenen Veränderungen der Peptidverteilung



Was tun, wenn jemand von uns krank wird  
oder verunfallt und zuhause das  
Bett hüten muss? Es kann jeden treffen.  
Hier hilft Embru Spitex.

Wir orientieren Sie über «Spitex – Für die Pflege zuhause»  
und was wir dazu beitragen können. Ihre Anfrage ist für Sie  
unverbindlich, ein Besuch erfolgt nur auf Wunsch.



Embru-Werke, Spitex  
8630 Rüti ZH  
Telefon 055 / 31 28 44  
Für die Pflege zuhause



## Gutschein

Senden Sie mir bitte Ihre Broschüre  
«Spitex – Für die Pflege zuhause».

Name: \_\_\_\_\_

Strasse: \_\_\_\_\_

PLZ/Ort: \_\_\_\_\_

Auf Karte geklebt oder in Couvert an obige  
Adresse senden. Oder einfach anrufen.

ES 1/86



- (b) die Genexpression und die Peptidspeicherung zum Nachweis der spezifischen Peptidsynthesen in verschiedenen Neuronen oder Neuronengruppen mittels in situ Hybridisierung
- (c) durch Rezeptorbindungsstudien mit quantitativer Rezeptorautoradiographie die Voraussetzungen für Peptideffekte
- (d) mit elektrophysiologischen Methoden Peptid-spezifische Aktivitätsveränderungen an den verschiedenen Nervenzellen

Die wichtigsten Ergebnisse bisher sind, dass der Hippocampus und der temporale Cortex ein System von Somatostatin und Neuropeptid Y (NPY)-Zellen und Fasern mit charakteristischer regionaler Verteilung enthalten. Beim Alzheimerkranken bestehen ausgeprägte quantitative und qualitative Störungen von NPY und Somatostatin. Auch selektive Verminderung des Somatostatins und des NPY verläuft parallel zur Schwere der Erkrankung. Da lokale Interneurone die Hauptkomponenten beider Peptidsysteme bilden, müssen sie bei der Beschreibung der Demenzentwicklung mit berücksichtigt werden. Zusätzlich fanden wir Neurone, in denen verschiedene Peptide koexistieren. Durch eine Zusammenarbeit mit dem Labor von J. Polak (London) wurde eine Methode entwickelt, die eine simultane Darstellung sowohl der Genexpression als auch der Darstellung der Speicherung von NPY ermöglicht.

Wir hoffen, dass wir in naher Zukunft

1. das Verständnis der Grundmechanismen der Neurotransmitterveränderungen bei der Alzheimerschen und Parkinsonschen Demenz verbessern können.
2. auf der Basis dieses Verständnisses neue Therapiekonzepte für die Behandlung neurogeriatrischer Patienten vorzuschlagen in der Lage sind.
3. damit die Notwendigkeit der Grundlagenforschung zur Aufklärung neurologischer und neurodegenerativer Krankheiten belegen können.